

Title	Ta Grade 1又は2膀胱癌の再発と進展に関する臨床的検討
Author(s)	武井, 一城; 小竹, 忠; 正井, 基之; 伊藤, 晴夫; 長尾, 孝一; 千葉, 喜美男; 斎藤, 和男; 広川, 信
Citation	泌尿器科紀要 (1997), 43(3): 185-189
Issue Date	1997-03
URL	http://hdl.handle.net/2433/115928
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

Ta Grade 1 または 2 膀胱癌の再発と進展に関する臨床的検討

帝京大学附属市原病院泌尿器科 (主任: 伊藤晴夫教授)

武井 一城, 小竹 忠, 正井 基之, 伊藤 晴夫*

帝京大学附属市原病院病理部 (主任: 長尾孝一教授)

長 尾 孝 一

藤沢市民病院泌尿器科 (部長: 広川 信)

千葉喜美男, 斎藤 和男, 広川 信

CLINICAL INVESTIGATION FOR RECURRENCE AND PROGRESSION
IN Ta GRADES 1 AND 2 BLADDER CANCER

Kazushiro TAKEI, Tadashi KOTAKE, Motoyuki MASAI and Haruo ITO

From the Department of Urology, Teikyo University School of Medicine, Ichihara Hospital

Kouichi NAGAO

From the Department of Pathology, Teikyo University School of Medicine, Ichihara Hospital

Kimio CHIBA, Kazuo SAITO and Makoto HIROKAWA

From the Department of Urology, Fujisawa City Hospital

We treated 107 new patients with stage Ta, grades 1 and 2 transitional cell bladder carcinoma by transurethral resection during the past 23 years. The clinicopathological factors evaluated were grade, size, number and form of tumor. Fifty-five patients (51%) had recurrent tumors after initial resection and progression (muscle invasion or metastasis) occurred in four patients (3.7%). The 5-year and 10-year recurrence free rates were 47.3 and 29.8%, respectively. Seven patients (6.5%) had grade 3 tumor (grade-up) at recurrence. An increase in T category to T1 (stage-up) occurred in 13 patients (12%), only one of whom later developed an invasive tumor (pT4). The size of tumor significantly affected the rate of recurrence ($p < 0.01$). Sessile tumors were at a significantly greater risk for progression ($p < 0.05$). Stage-up did not have a significant effect on progression, but grade-up was significantly risky for progression ($p < 0.01$). Initial grade 2 tumors were highly related to grade-up ($p < 0.05$).

(Acta Urol. Jpn. 43: 185-189, 1997)

Key words: Bladder cancer, Ta, Recurrence, Progression

緒

言

対象および方法

Low stage (Ta) の表在性膀胱癌はその生命予後は良好^{1,2)}である。しかし、再発率については他の表在性膀胱癌と同様であり¹⁻⁵⁾、また、再発例の一部には経過中に膀胱筋層浸潤や転移を生じるものがある。さらには、T1 への stage-up や、G3 への grade-up といった、表在性の範囲内での腫瘍の性格の変化も認められる。そこで、今回われわれは、Ta G1 または G2 の膀胱癌について、再発と進展、さらに、T1 への stage-up、G3 への grade-up について検討したので報告する。

対象は1972年から1994年までの23年間に、初回治療として TUR-Bt を施行して腫瘍の消失を見た初発膀胱移行上皮癌 Ta G1 または G2 の107例である。初回治療後の補助療法として、以前は PEP 10 mg + 5-FU 200 mg + Ara-C 200 mg 膀胱注を施行してきたが、1988年より ADM 30 mg 膀胱注を施行している。また、一部に UFT 内服も以前に施行されている。BCG 膀胱注は後療法としては実施されていないが、経過中に治療目的で1例に使用された。基本的には3~6カ月に1度の膀胱鏡検査および毎月の尿細胞診にて経過観察が行われた。観察期間は3カ月以上とし、術後1カ月以内の再発例は残存腫瘍の可能性のため除外した。症例の内訳は、男性81例、女性26例であり、年齢は19歳から83歳、平均64歳であった。観察期間は5カ月から

* 現: 千葉大学医学部泌尿器科学教室

220カ月, 平均61カ月, 中央値45カ月であった。検討項目は, 初発腫瘍の異型度, 腫瘍径, 腫瘍数, 腫瘍形態, および再発例での T1 への stage-up と G3 への grade-up である。また, 初回治療後の再発予防のための補助療法についても検討した。T2 以上の浸潤癌または遠隔転移を進展の定義として用いた。非再発率および非進展率は Kaplan-Meier 法にて求め, 有意差検定は Cox-Mantel 法を用いた。

結 果

1. 初回治療時の各因子の集計

異型度では G1 が67例, G2 が40例であった。腫瘍径では 1 cm 未満が38例, 1 cm から 3 cm が57例, 3 cm 以上が7例, 不明5例であった。腫瘍数では単発が61例, 多発が44例, 不明2例であった。腫瘍形態では有茎性が82例, 広基性が22例, 不明3例であった。また, 後療法では, PEP+5-FU+Ara-C 勝注 40例, ADM 勝注17例, UFT 内服10例, 無治療40例であった。

2. 表在性再発について

表在性再発は, 観察期間中55例に認めた。初発腫瘍治療後5年を過ぎた後も再発は続き, 5年非再発率47.3%, 10年非再発率29.7%であった (Fig. 1)。後療法別の1年非再発率は PEP+5-FU+Ara-C 群で72.5%, ADM 群で74.1%, UFT 群で75.0%, 無治療群で80.7%, 3年非再発率は PEP+5-FU+Ara-C

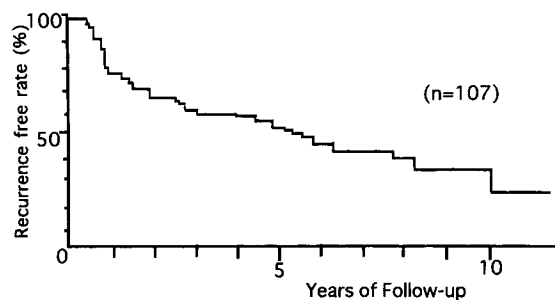


Fig. 1. Recurrence-free rate of the patients with Ta G1 or G2.

群で52.4%, ADM 群で74.1%, UFT 群で75.0%, 無治療群で66.2%であり, 後療法の有無による非再発率に優位差は認めなかった。腫瘍側の各因子と再発との関係を Table 1 に示した。異型度, 腫瘍数, 腫瘍形態では有意差は認めなかったが, 腫瘍径 1 cm 以上の群は 1 cm 未満の群に比べて有意に再発しやすかった ($p<0.01$)。

3. 進展について

進展は, 観察期間中4例に認めた (Fig. 2)。4例とも初発腫瘍治療後5年以内 (25カ月から57カ月) に進展をきたし, 5年および10年非進展率93.3%であった。全例で進展直前の再発時に T1 への stage-up を認めており, うち3例は T1 G3 の形をとっていた。4例中3例は癌死し, 1例は骨盤内臓器全摘除術ののち12年癌なし生存している。腫瘍側の各因子別の5年非進展率を示す。異型度では, G1 で94.8%, G2 で90.3%であった。腫瘍数では, 単発で92.6%, 多発で94.1%であった。腫瘍径では, 1 cm 未満で90.8%, 1 cm 以上で93.5%であった。腫瘍形態では有茎性で98.1%, 広基性で78.2%であった。腫瘍形態では広基性の群は有茎性の群に比べて有意に進展しやすかった ($p<0.05$) が, 他の因子では有意差は認めなかった。

4. Stage-up および grade-up について

再発55例中, T1 への stage-up を13例 (12%) に, G3 への grade-up を7例 (6.5%) に認めた。また, 経過中に膀胱 CIS で再発した1症例に BCG 療法が施行されたが, CR で経過観察中である。T1 への stage-up は8カ月から137カ月の間に広く認められたが, G3 への grade-up は8カ月から26カ月の短期間にのみ生じた。5年および10年非 stage-up 率は89.8%, 78.9%であり, 5年および10年非 grade-up 率は91.9%であった。これらのうち stage-up と grade-up をともに認めた例, すなわち, T1 G3 の形をとったものは5例であった。Stage も grade も up しなかった群 (up なし群) は40例であった。ここで, up なし群40例および T1 への stage-up のみを認

Table 1. Recurrence-free rate and results of Cox-Mantel test according to initial tumor characteristics

Initial Tumor	No. of Cases	Recurrence free rate (%)		p value
		5-year	10-year	
Grade 1	67	51.1	36.0	n.s.
2	40	54.8	31.2	
Single	61	54.6	32.5	n.s.
Multiple	44	48.8	32.9	
<1 cm	38	70.1	70.1	$p<0.01$
1 cm<	64	44.4	14.0	
Pedunculated	82	60.2	35.1	n.s.
Sessile	22	27.9	18.6	

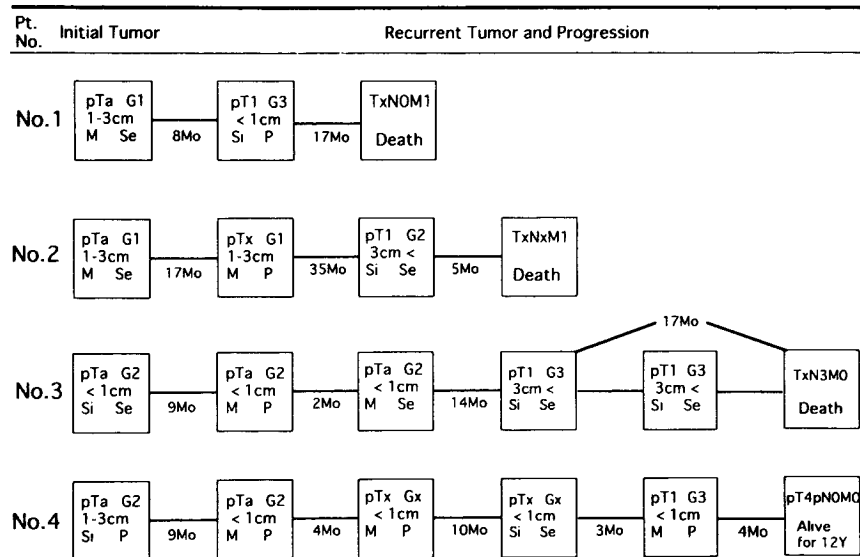


Fig. 2. Profiles of 4 patients with progression.

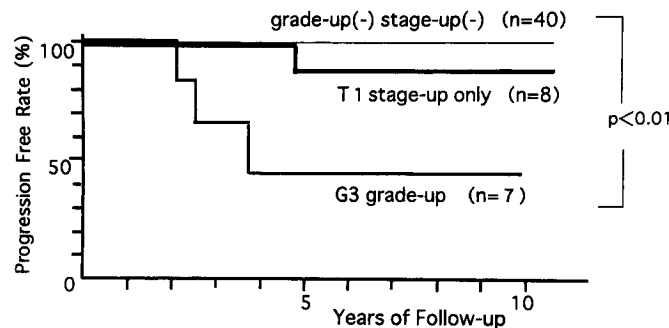


Fig. 3. Progression-free rate according to stage-up and grade-up

めた8例, G3 への grade-up を認めた7例の3群に分けて非進展率を求めた (Fig. 3). Up なし群に対して G3 への grade-up 群は有意に進展しやすかった ($p<0.01$).

さらに, 腫瘍側の各因子と G3 への grade-up との関係を検討した. 5年および10年非 grade-up 率は異型度では G1 で96.5%, G2 で83.3%, 腫瘍数では単発で91.7%, 多発で92.7%, 腫瘍形態では有茎性で93.8%, 広基性で85.0%であった. 異型度では G2 は G1 に比べて有意に G3 へ grade-up しやすかった ($P<0.05$) が, 他の因子では有意差は認めなかった.

考 察

1. 再発の検討

今回の検討では, 術後の補助療法の有無は再発に影響を及ぼしていなかった. しかし, 今回は各補助療法の選択は無作為ではなく, 各療法の症例数も観察期間もまちまちであるため, 決して抗癌剤の膀胱内注入療法の再発予防効果⁶⁾を否定するものではない.

Ta での5年非再発率は51.0~76.0%との報告¹⁻⁵⁾があり, また, Prout ら⁷⁾は Ta G1 の61%に再発を,

Fitzpatrick ら⁸⁾は Ta G1 または G2 で5年以上観察された症例の54%に再発をみたと報告している. 今回の検討における Ta G1 または G2 の5年非再発率47.3%はやや低い数値ではあるが, 諸家の報告と同様であった. 10年非再発率は29.8%であり, 初回治療後5年以上を経ても依然として再発が生じることは注意すべき問題である. Morris ら⁹⁾は, 表在性膀胱癌の検討で, 初発後5年間再発のない例でのその後の再発の可能性は22%としている. 再発のない例でも5年目以降も引き続き膀胱鏡および尿細胞診を定期的実施することが必要である.

再発の危険因子に関して, 今回の検討では腫瘍径が1cm以上の群で有意に再発しやすい結果となったが, その他の因子では有意差を認めなかった. 諸家の報告^{3-5, 7, 8, 10-14)}では異型度, 腫瘍径, 腫瘍形態については, 再発の危険因子としては一定していない. しかし, 多発を再発の危険因子とする報告^{3, 5, 7, 8, 10-14)}は多く, 今回の検討では有意差は認められなかったが, 多発は再発の危険因子と考えるべきと思われる. 初発時の腫瘍数が多発のものは単発のものに比べて有意に再発しやすいが, 再発時の腫瘍数はその後の再発には

関係がないとの報告^{7,13)}がある。再発腫瘍を異時性の多発とみなせば、すでに再発した時点での腫瘍数は意味をなさないものとする。また、同じ多発性腫瘍でも、腫瘍分布が膀胱内の一部に多発する場合の再発率は単発性のものと同じであるとの報告⁵⁾もある。これらについては今回われわれは検討していないが、興味のある事柄であり、今後検討してゆきたいと考えている。

2. 進展の検討

Ta G1 または G2 における進展率は1~3.7%と報告^{10,12,14)}があり、Prout ら⁷⁾は Ta G1 における進展率を2%, Thorpe ら¹⁵⁾は Ta G2 での進展率を4.1%と報告した。今回の検討では107例中4例(3.7%)が経過観察中に進展をきたし、5年非進展率93.3%であり、諸家の報告同様であった。自験例4例中3例は進展後に癌死しており、また残る1例もT4の進行癌となり骨盤内臓器全摘除術をうけており、ひとたび進展をきたしたものはその予後は不良であるといえる。進展の危険因子として異型度、腫瘍径、腫瘍数、腫瘍形態など報告^{10,12,13,16)}されているが、今回の検討で有意差のあったものは広基性の群のみであった。同じ low stage, low grade でもその形態の違いが潜在的悪性度の違いを表わしているのかもしれない。術後の補助療法での進展予防効果については進展例が4例と少なく、検討不能であった。

3. Stage-up および grade-up の検討

Prout ら⁷⁾は Ta G1 の3%がT1へ、2%がT2以上に stage-up したと報告した。また、Fitzpatrick ら⁸⁾は Ta G1 または G2 の414例中6例(1.4%)にT1への、19例(4.3%)にT2以上の stage-up を認めたと報告した。われわれの検討では Ta G1 または G2 の13例(12%)がT1への stage-up を認め、そのうちの1例はT4への進展をその後さらに認めた。5年および10年非 stage-up 率は89.8%, 78.9%であり、5年目以降も再発に対する危険性同様に、stage-up してくることも念頭に置いて経過観察すべきである。

G3 への grade-up については、Prout ら⁷⁾は Ta G1 の3%と報告し、Fitzpatrick ら⁸⁾は Ta G1 または G2 の414例中2例(0.5%)のみがG3へ grade-up したと報告している。また、G3を除く表在性膀胱癌での検討ではあるが、G3への grade-up は、野口ら¹⁷⁾は6%, 佐藤ら¹⁶⁾は13%と報告している。今回の Ta G1 または G2 における検討では7例(6.5%)がG3への grade-up をきたし、5年および10年非 grade-up 率は91.9%であった。また、G3への grade-up は、すべて26カ月までに認めた。潜在的に悪性度の高い腫瘍は、たとえ初発時に low stage, low grade であっても、早期にG3腫瘍として再発を

起こしてくるものとする。

進展例4例すべてに進展以前にT1への stage-up を認めたため、T1への stage-up は進展の危険因子と思われたが、統計学上はT1への stage-up のみでは進展の危険因子とはならない結果であった。また、進展例4例のうち3例が進展以前にG3への grade-up をきたしたが、G3への grade-up は、今回の検討からは、進展の危険因子と考えられた。われわれの症例では、stage-up は5年目以降も生じるが、grade-up は26カ月目以降には認められなかった。Ta G1 または G2 の一部は初回治療後に早期にG3へ grade-up して再発をきたし、その後に、さらにその一部が進展をきたすという2段階の図式が、進展へ至る一つの形として考えられた。表在性膀胱癌のG3はほとんどがT1の形をとり^{10,12,14)}、T1 G3は20~56%¹⁸⁾でその後進展をきたすため、初発 low stage, low grade の腫瘍といえども、その経過中にT1 G3の形で再発をきたした場合は、進展の第一段階に入ったと考えて対処すべきである。今回の検討では、G3へ grade-up する危険因子は初発時G2であった。初発時 Ta G2 であっても、将来G3へ grade-up 可能性を考えて経過観察するべきであると思われた。

結 語

Ta G1 または G2 の膀胱移行上皮癌107例を対象に、その再発と進展、T1への stage-up とG3への grade-up につき検討を行い、以下の結果をえた。

1. 5年および10年非再発率は47.3%, 29.8%であり、腫瘍径1cm以上の群で有意に再発しやすかった。
2. 5年および10年非進展率は93.3%であり、広基性腫瘍の群で有意に進展しやすかった。
3. T1への stage-up を13例(12%)に、G3への grade-up を7例(6.5%)に認めたが、T1への stage-up のみでは進展の危険因子とはいえず、一方、G3への grade-up は進展の危険因子であった。
4. G3への grade-up の危険因子はG2腫瘍であった。

文 献

- 1) 黒田昌男, 細木 茂, 木内利明, ほか: 膀胱癌の治療成績—TURの限界と膀胱全摘除術の適応—. 日泌尿会誌 **79**: 507-512, 1988
- 2) 阿曾佳郎, 牛山知己, 田島 惇, ほか: 膀胱腫瘍255例の治療成績. 日泌尿会誌 **80**: 74-81, 1989
- 3) 高士宗久, 村瀬達良, 三矢英輔, ほか: 表在性膀胱癌における再発因子の統計学的解析—Coxの比例ハザードモデルによる再発因子の抽出と重みづけ—. 日泌尿会誌 **78**: 39-49, 1987
- 4) 近藤猪一郎, 森山政敏, 村井哲夫: 膀胱癌の再発

- 率及び転移率に影響する因子 日泌尿会誌 **80**: 1168-1174, 1989
- 5) 田代和也, 中條 洋, 岩室紳也, ほか: 表在性膀胱癌の TUR 後の再発因子の解析. 日泌尿会誌 **86**: 1272-1278, 1995
- 6) 宮永直人, 赤座英之, 小磯謙吉: 表在性膀胱癌一再発・進展の防止対策一. 癌と化療 **18**: 2369-2374, 1991
- 7) Prout GR JR, Barton BA, Griffin PP, et al.: Treated history of noninvasive grade 1 transitional cell carcinoma. J Urol **148**: 1413-1419, 1992
- 8) Fitzpatrick JM, West AB, Butler MR, et al.: Superficial bladder tumors (stage pTa, grades 1 and 2): the importance of recurrence pattern following initial resection. J Urol **135**: 920-922, 1986
- 9) Morris SB, Gordon EM, Shearer RJ, et al.: Superficial bladder cancer: for how long should a tumour-free patient have check cystoscopies? Br J Urol **75**: 193-196, 1995
- 10) Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al.: Superficial bladder cancer: progression and recurrence. J Urol **130**: 1083-1086, 1983
- 11) Mulders PFA, Meyden APM, Doesburg WH, et al.: Prognostic factors in pTa-pT1 superficial bladder tumours treated with intravesical instillations. Br J Urol **73**: 403-408, 1994
- 12) 川島清隆, 今井強一: 表在性膀胱癌における再発危険因子, 進展危険因子の検討. 日泌尿会誌 **84**: 1103-1109, 1993
- 13) 藤元博行, 蔦巢賢一, 手島伸一, ほか: 頻回再発を繰り返す腫瘍の再発危険因子と, 悪性進行をきたす軽度異型を有する腫瘍の特徴: 表在性膀胱癌 154例の分析. 日泌尿会誌 **84**: 1013-1018, 1993
- 14) 垣添忠生, 松本恵一, 蔦巢賢一, ほか: 乳頭状表在性膀胱癌の発育, 進展に関する考察. 日泌尿会誌 **78**: 1065-1070, 1987
- 15) Thorpe AC, Jenkins BJ and Martin JE: Management of superficial G2 (pTa and pT1) bladder cancer. Urology **36**: 395-397, 1990
- 16) 佐藤信夫, 角谷秀典, 井坂茂夫, ほか: 表在性膀胱癌の進展の予知因子. 日泌尿会誌 **83**: 1263-1269, 1992
- 17) 野口純男, 窪田吉信, 増田光伸, ほか: 表在性膀胱癌 Grade-up 症例の検討. 泌尿紀要 **41**: 659-664, 1995
- 18) Herr H and Jakse G: pT1 bladder cancer. Eur Urol **20**: 1-8, 1991

(Received on July 4, 1996)
(Accepted on October 28, 1996)